

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PAROL 120 mg / 5 ml Oral Süspansiyon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM :

#### Etkin Madde:

Parasetamol 120 mg / 5 ml

#### Yardımcı Maddeler:

Metil parahidroksibenzoat 5 mg

Sodyum Sakarin 5 mg

Gliserin 750 mg

Şeker 2500 mg

Sunset Yellow E 110 0,5 mg

Yardımcı maddeler için, bakınız bölüm 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Süspansiyon

Portakal renkli, portakal kokulu, homojen görünümlü süspansiyon

### 4.KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1.Terapötik endikasyonlar

Baş ve diş ağrıları, migren, miyalji, nevralsi ve kas-iskelet sistem ağrılarında, postravmatik ve postoperatif ağrılarda analjezik olarak; grip ve soğuk algınlığında analjezik ve antipiretik olarak endikedir.0-6 yaş grubu hastalarda kullanılır.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bir defada verilecek doz

Hastanın Yaşı	Bu yaşın ortalama vücut ağırlığı	Vücut ağırlığına göre hesaplanan parasetamol dozu	Verilecek ölçek sayısı	Ölçeğin içerdiği parasetamol
0-3 ay	4 kg	40 mg	¼ ölçek	30 mg
3-6 ay	5 kg	60 mg	½ ölçek	60 mg
6-12 ay	8 kg	96 mg	¾ ölçek	90 mg
1 yaş	10 kg	120 mg	1 ölçek	120 mg
2 yaş	12.5 kg	150 mg	1¼ ölçek	150 mg
3 yaş	14.5 kg	174 mg	1½ ölçek	180 mg
4 yaş	16.5 kg	198 mg	1¾ ölçek	210 mg
5 yaş	18.4 kg	216 mg	2 ölçek	240 mg
6 yaş	21.5 kg	258 mg	2¼ ölçek	270 mg

### Uygulama sıklığı ve süresi:

Bu dozlar gerektiğinde 4 saat ara ile tekrarlanabilir.

Bir günde verilecek doz sayısı 5' i geçmemelidir.

Ölçekteki işaretlere kadar süspansiyon sıvısı doldurulduğunda elde edilecek parasetamol dozu aşağıdaki şemada gösterilmiştir :



1 ölçek 120 mg parasetamol

$\frac{3}{4}$  ölçek 90 mg parasetamol

$\frac{1}{2}$  ölçek 60 mg parasetamol

$\frac{1}{4}$  ölçek 30 mg parasetamol

Ağrı 5 günde geçmezse, ateş 3 günde düşmezse, boğazda ağrı, kızarma ve ateş 2 günde düzelmezse doktora başvurulmalıdır.

### Uygulama şekli

Sadece ağızdan kullanım içindir.

Yemeklerden önce ya da sonra ve ya yemeklerle birlikte ölçek kaşığı ile kullanılabilir.

Kullanmadan önce şişeyi iyice çalkalayınız.

### Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

**Karaciğer yetmezliği:** Kronik ve stabil karaciğer hastalığında (sirozda) düşük dozda sınırlı olarak kullanıldığında parasetamol genelde iyi tolere edilir. Bununla beraber parasetamolün günde 4 gramın altında dozlarda kullanılması sırasında hepatotoksisite vakaları bildirilmiştir. Karaciğer fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol dikkatle kullanılmalıdır.

**Böbrek yetmezliği:** Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda parasetamol doz aralıkları şu şekilde düzenlenmelidir:

Kreatinin klirensi 10-50 ml/dak : Dozlar 6 saat ara ile verilmelidir.

Kreatinin klirensi < 10 ml/dak : Dozlar 8 saat ara ile verilmelidir (metabolitler birikebilir)

**Pediyatrik popülasyon:** Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle pediyatrik hastalarda kullanımını sınırlandıracak bir neden bildirilmemiştir.

**Geriyatrik popülasyon:** Parasetamolün yaşa bağlı nedenlerle geriyatrik hastalarda kullanımını sınırlandıracak bir neden bildirilmemiştir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Parasetamole veya süspansiyon bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Aktif karaciğer hastalığı olanlarda
- İlerlemiş böbrek yetmezliğinde
- Asetilsalisilik aside karşı aşırı duyarlılığı olanlarda
- Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim (G6PD ) eksikliğinde
- Hasta parasetamol içeren diğer bir ilaç kullanıyorsa
- Kronik parasetamol kullanımı, ilerlemiş hepatik, renal, pulmoner ve kardiyak hastalığı olanlarda kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Karaciğer ve böbrek hastalığı olanlarda doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır. Uzun süre yüksek dozda alınacaksa periyodik olarak renal ve hepatik fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Aşağıdaki durumlarda ilacın kullanılması, yeniden değerlendirilmelidir:

- İlaç ağrı için alınıyorsa (romatizma ağrıları dahil) : Erişkinlerde ağrı 10 gün içinde, çocuklarda 5 gün içinde geçmezse, hastalık ağırlaşır, yeni belirtiler ortaya çıkarsa veya ağrılı bölge kızarıp şişerse,
- İlaç ateş için alınıyorsa: Ateş 3 günden fazla sürerse, hastalık ağırlaşır veya yeni belirtiler ortaya çıkarsa,
- İlaç farenjit (boğaz ağrısı) için alınıyorsa: Farenjit ağrısı 2 günde geçmezse veya ateş, baş ağrısı, deri döküntüsü, bulantı ve kusma varsa.

Aşırı dozda parasetamol alınması karaciğer toksisitesine (Child-Pugh Klas C ) neden olabilir. Yetişkinlerde tek bir alım için minimum toksik doz 7.5-10 gramdır, çocuklarda ise 150 mg/kg dır.

Eğer risk faktörleri varsa bunların altındaki dozlar da hepatotoksik etki gösterebilir. Risk faktörleri şunlardır:

- Hepatik enzim (CYP2E1) indüktörleri kullanılıyorsa: Karbamazepin, fenitoin, barbitüratlar, primidon, rifampin.
- Hepatotoksik ilaçlar kullanılıyorsa: Makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler.
- Glutasyon rezervlerinin azaldığı durumlar: Malnütrisyon, starvasyon, kaşeksi, HIV enfeksiyonu, kistik fibroz.

PAROL şeker içerdiğinden nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükras-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

PAROL gliserin içerir ancak içerdiği gliserin miktarı göz önüne alındığında herhangi bir yan etki beklenmez.

Etkisi bilinen yardımcı maddeler: Metil parahidroksibenzoat, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir. PAROL'un 5 ml'si 16,233 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Sunset Yellow E 110 alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Laboratuvar test etkileşimleri

Parasetamol alanlarda :

- Kan şekeri: Glukoz oksidaz / peroksidaz metoduyla ölçüldüğünde olduğundan daha düşük gözükür. Hekzokinaz / glukoz – 6 – fosfat dehidrogenaz metoduyla ölçüldüğünde olduğunun aynı gözükür.
- Serumda ürik asit: Fosfotungstad metoduyla ölçüldüğünde olduğundan yüksek gözükür.
- Bentiromid testi sonuçları geçersizdir. Çünkü hem parasetamol hem bentiromid bir arilamin bileşiğine metabolize olarak bulunan p-aminobenzoik asid miktarını etkiler.
- Nitrosoaftol reaktifi ile yapılan idrarda kalitatif 6-hidroksiindol asetik asid (5 HİAA) testi yalancı pozitif sonuç verir. Kantitatif test etkilenmez.

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri:

- Hepatik enzim indüktörleri (karbamazepin, fenitoin, barbituratlar, primidon, rifampisin) parasetamolün CYP 2E1 yoluyla metabolizmasını hızlandırarak klinik etkinliğini azaltır ve toksik ara ürün (NAPQI) oluşumunu hızlandırır.
- Hepatotoksik ilaç ( makrolidler, anabolizanlar, statinler, etionamid, niasin, izoniazid, fenotiazinler) kullananlarda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır.
- Kumarin ve indandion sınıfı antikoagülanlarla birlikte yüksek dozda parasetamol kullanılması antikoagülan etkiyi artırır. Bu durumda sık sık protrombin zamanı tayinleri yapılarak, gerekiyorsa antikoagülan dozu ayarlanmalıdır. Ancak parasetamol kısa süreli olarak normal dozda kullanılıyorsa ve kronik olarak günde 2 gramın altında kullanılıyorsa buna gerek yoktur.
- Salisilat ve parasetamol kombinasyonlarının uzun süre kullanılması analjezik nefropati riskini artırır.

Böyle kombinasyonlar yüksek dozda (günde 1.35 gram veya kümülatif olarak yılda 1 kg ) ve uzun süre (3 yıl veya daha uzun süre ) kullanıldığında analjezik nefropati, renal papilla nekrozu, terminal böbrek yetmezliği ve böbrek veya mesane kanseri riski artar.

Kombinasyonun dozu,içindeki salisilat veya parasetamolün bireysel dozlarını aşmamalıdır.

- Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlarla (NSAİİ) parasetamolün uzun süre birlikte kullanılması advers renal etki riskini artırır. Böyle kombinasyonlar doktor denetiminde kullanılmalıdır.
- Diflunisal parasetamolün plazma konsantrasyonlarını %50 artırır ve hepatotoksisite riskinin fazlalaşmasına neden olur.
- Probenesid parasetamolle birlikte verildiğinde parasetamolün plazma klerensi azalır, yarı ömrü uzar. Parasetamolün glukuronid ve sulfat konjugatlarının atılımı azalır.
- Kolestiramin, parasetamolün verilmesinden sonra bir saat içinde verilirse parasetamolün absorpsiyonunu azaltır.
- Metoklopramid ve domperidon tipi gastrokinetik ilaçlar parasetamol absorpsiyonunu hızlandırır.

Besinlerle etkileşim

- Düzenli olarak zararlı olabilecek miktarda alkollü içki kullananlarda, akut toksik dozda veya kronik yüksek dozda parasetamolün hepatotoksisite riski fazlalaşır. Bu hastalar parasetamol yerine başka bir analjezik kullanmalıdır.
- Parasetamol yüksek karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar. Ancak sistemik dolaşıma giren miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu yavaşlar ve azalır.

Biyolojik etkileşimler

- Parasetamol ağrı ve ateş gibi aşı reaksiyonlarının tedavi ve önlenmesi amacı ile kullanıldığında aşılardan immünostimulan etkisini azaltmaz. Bununla beraber DTaP (difteria- tetanus toxoids –acellular pertussis) aşısının reaksiyonlarını önlemede etkisizdir.

#### Bitkisel ürünlerle etkileşim

- *Hibiscus* (bamya çiçeği)'un parasetamolun plazma konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir. Bunun klinik önemi bilinmemektedir.
- Parasetamol hepatotoksik potansiyeli olan ekinazyaya (*Echinacea augustifolia*), kava (*Piper methysticum*) ve salisilat içeren söğüt (*Salix alba*) ve çayır güzeli (*Spiraea ulmaria*) gibi bitkisel ürünlerle birlikte alındığında hepatotoksisite riski artabilir.
- Parasetamol antitrombosit etkileri olan gingko (*Gingko biloba*), ginseng (*Panax ginseng*), sarmısak (*Allium sativum*), yaban mersini (*Vaccinium myrtillis*), kasımpatı (*Chrysanthemum parthenium*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Parasetamol kumarin içeren sarı papatya (*Anthemis nobilis*), atkestanesi (*Aesculus hippocastaneum*), çemenotu (*Trigonella foenum graecum*), kızıl yonca (*Trifolium pratense*) ve demirhindi (*Tamarindus indicus*) ile birlikte kullanıldığında kanama riski artabilir.
- Meryem ana dikenini (*Silybum marianum*): Bu bitkiden hazırlanan silimarin kompleks flavonoidlerin bir karışımıdır. Deneysel olarak sıçanlarda karaciğer glutatyon düzeyini artırır.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelikte kullanım kategorisi B'dir

Parasetamolün gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili iyi yöneltmiş epidemiyolojik çalışmalar yapılmamıştır. PAROL gebelere verilirken tedbirli olunmalıdır.

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Deneysel ve klinik veriler parasetamol alan doğurma potansiyeli olan kadınların doğum kontrolü uygulanması gerektiğini göstermemektedir. Parasetamol doğum kontrol ilaçları ile etkileşime girmez.

##### Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte parasetamole maruz kalma olgusuna ilişkin veriler parasetamolün gebelik üzerinde ya da fetus/yeni doğmuş çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

##### Laktasyon dönemi

Parasetamol anne sütü ile atılmaktadır (süte geçmektedir). Ancak PAROL'un tüm dozlarında emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir. PAROL emzirme döneminde kullanılabilir.

##### Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvanlarda yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamolün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezini inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda fertilite üzerinde yapılmış araştırma bulunmamaktadır.

#### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Parasetamol santral sinir sisteminin dikkat ve psikomotor koordinasyon gerektiren fonksiyonlarını etkilemez. Parasetamol alanların motorlu araç ve makine kullanmalarında bir sakınca yoktur.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası yapılan araştırmalarda rapor edilen advers etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre listelenmiştir.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: Enfeksiyon (%2.9)

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Agranulositoz, trombositopeni, (izole bildirimler)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Erüpsiyon,ürtiker

Sıklık bilinmiyor: Bronkospazm\*, Anafilaktik şok, Alerji testi pozitif\*\*, İmmün trombositopeni\*\*\*

Çok seyrek: Lyell sendromu, Stevens Johnson sendromu (izole bildirimler)

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı(%5.1), Baş dönmesi(% 3.58), Uyuklama (%6.97), Parestezi (%5.4)

#### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Denge bozukluğu (%1)

#### **Vasküler hastalıklar**

Çok seyrek : Purpura

#### **Solunum,göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Üst solunum yolları enfeksiyonu (%2.7)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Bulantı (%2.3), Diyare (% 4.7), Dispepsi (%2.3), Flatulans (%2.3), Karınağrısı (%3.9), Konstipasyon (%3.9), Kusma (%7.8)

Yaygın olmayan: Gastrointestinal kanama (%0.13)

#### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok yaygın: ALT üst sınırın üstünde (%17.4)

Yaygın: ALT üst sınırın 1.5 katı (%4.2)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yüz ödemi (%4.5)

Yaygın olmayan: Periferik ödem (%1)

Çok seyrek: Ateş, Asteni

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın olmayan: Post-tonsillectomi kanaması (%0.5)

Yaygın: Post-ekstraksiyon (3.azı dişi) kanaması (%3.3).

\*Bronkospazm: Asetilsalisilik aside duyarlı astımlı hastaların %20'sinde görülür

\*\*Parasetamol ile oral provokasyon testi: Parasetamolle ilişkili alerjik semptomları (erüpsiyon, ürtiker, anafilaksi) olan hastaların %15.5' unda pozitifdir.

\*\*\*İmmün trombositopeni :Parasetamol ve parasetamol sulfat varlığında antikorlar

trombositlerin GPIIb/IIIa ve GPIb/IX/V reseptörlerine bağlanır. Parasetamol tedavisinin kesilmesi parasetamolün plasebo ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ile karşılaştırıldığı 2000 hastayı kapsayan bir literatür taramasında parasetamol ile plasebo arasında yan etkilerin sıklığı ve tedaviyi bırakma yönünden bir fark görülmemiştir. Parasetamol ile nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların karşılaştırıldığı 2100 hastayı kapsayan ikinci bir literatür taramasında parasetamol grubunda ilacın etkisinin yetersiz olması nedeniyle tedaviyi bırakma daha sık gözlenmiştir. Parasetamol tedavisi gören her 10 hastadan biri tedaviyi yarıda kesmiş, ayrıca her 15 hastadan biri ilacın etkisini yetersiz bulduğu için tedaviyi kesmiştir. NSAİİ lar ile karşılaştırıldığında yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranı daha düşüktür. Klinik laboratuvar değerlendirmeleri klinik araştırmalarda terapötik dozlarda kullanılan parasetamolün yan etkileri ve laboratuvar değerlerindeki değişimler plasebonunkilerden farksız bulunmuştur. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili biyokimyasal değerlerdeki değişimler ilacın toksik dozlarda alındığını gösterir. İlaç toksik dozlarda alınmışsa aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) 24 saat içinde yükselmeğe başlar ve 72 saat sonra doruğa erişir. Bunlardan herhangi birinin 1000 ünitenin üstüne yükselmesi hepatotoksisite için tanımlayıcıdır. Bunların yanı sıra bilirubin ve kreatinin yükselir, glukoz düşer. Arteriyel pH nın 7.30 un altına düşmesi, kreatininin 3.4 mg/dL nin üstüne çıkması, protrombin zamanının 100 saniyeden fazla uzaması ve serum laktat düzeyinin 3.5 milimol/L nin üstüne çıkması prognozun iyi olmadığını gösteren belirtilerdir. Özel gruplarda ve durumlarda güvenilirlik içsel ve dışsal faktörler. Parasetamolün advers ve toksik etkilerine karşı cinsiyet, ırk, boy, ağırlık, vücut yapısı, yaşam şekli ve yerine bağlı duyarlılık farkları bildirilmemiştir. Bunların dışında parasetamolün toksik etkilerine karşı duyarlılığı arttıran risk faktörleri ilaç etkileşimleri bölümünde yer almaktadır Bkz. 4.5.

6 yaşından küçük çocuklar, parasetamolün toksik etkilerine daha az duyarlıdır. Bunda glutatyon rezervlerinin ve detoksifikasyon hızının yüksek olmasının rolü olduğu ileri sürülmüştür

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Erişkinlerde 7.5-10 gramın üstünde (veya > 150 mg/kg ) dozlarda parasetamol alındığında hepatotoksik belirtiler görülebilir. 350 mg/kg ın üstündeki dozlar her zaman hepatotoksiktir. Çocuklarda 150 mg/kg' ın üstündeki dozlar hepatotoksisite riski taşır. Parasetamol hepatotoksisitesinin ilk belirtileri bulantı, kusma, anoreksi, diyare, mide krampları, solgunluk, terleme ve bitkinliktir. Bunlar ilk 24 saat içinde görülebileceği gibi 2-4 gün sonra da ortaya çıkabilir. Bu belirtilerle birlikte karnın üst sağ bölgesinde şişlik ve hassasiyet belirir ve kanda ALT, AST ve bilirubin düzeyleri yükselmeye başlar, protrombin zamanı uzar. İlacın alınmasından 2-4 gün sonra karaciğer hasarı maksimuma varır. Bu devrede karaciğer biyopsisi sentrolobüler nekroz gösterir. Plazmada ALT, AST, bilirubin, kreatinin, BUN yükselir. Kolesterol, glukoz, albumin düşer. Koagülasyon defektleri ve mide kanamaları olabilir.

Karaciğer yetmezliği, belirtileri: Hepatik ensefalopati, konfüzyon, ajitasyon, stupor, konvulsiyon, beyin ödemi ve koma şeklindedir. Metabolik asidoz ve kardiyak aritmiler

görülebilmektedir. Hepatotoksisite belirtilerinin yanısıra veya onlar olmadan akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Yüksek dozda parasetamol almış bir hastada alınan ilaç miktarı ve alındığı zaman belli değil ise plazmada parasetamol tayini yapılır. Ancak tayin sonuçları beklenmeden derhal asetilsistein tedavisine başlanmalıdır. İlacın alındığı zaman biliniyorsa tayinler 4 saat geçtikten sonra yapılmalıdır. Eğer plazmada parasetamol tayin imkânları yoksa ve alınan miktar 150 mg/kg'ın üstünde olarak tahmin ediliyorsa asetilsistein tedavisi tam olarak uygulanır.

Doz aşımının tedavisi için hasta kusturulur veya midesi yıkanır. Daha sonra aktif kömür bulamacı verilir. Ancak bu asetilsistein solüsyonu verilmeden önce lavajla mide boşaltılmalıdır. Başlangıç dozu 140 mg / kg olup daha sonra 4 saatte bir 70 mg / kg dozda total 17 doz verilir. Her doz uygun içeceklerle % 5 'lik solüsyon halinde dilüe edilir. Plazmada parasetamol konsantrasyonları ilacın alınmasından sonra 4'ncü saatten itibaren tayin edilir. Daha önceki tayinler hepatotoksisite tahmini için faydalı değildir. Aşağıda gösterilenleri aşan konsantrasyonlar potansiyel hepatotoksisiteyi gösterir ve tüm asetilsistein kürünün tamamlanmasını gerektirir.

4 saat 150 µg / ml	6 saat 70 µg / ml	10 saat 50 µg / ml	15 saat 20 µg / ml	20 saat 8 µg / ml	24 saat 3.5 µg / ml
-----------------------	----------------------	-----------------------	-----------------------	----------------------	------------------------

Eğer asetilsistein tedavisinde 24 saat içinde başlanmamışsa veya parasetamol çok yüksek miktarlarda alınmışsa hemodiyaliz veya hemoperfüzyonla parasetamol kandan çekilebilir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Analjezik- Antipiretik

ATC KOD : N02B E01

Parasetamol etkili bir analjezik ve antipiretik bir ilaç olup önemli bir antiinflamatuvar aktivite göstermez. Analjezik ve antipiretik etkenliği hemen hemen asetilsalisilik ile aynıdır. Analjezik etkisi santral sinir sisteminde ve periferde prostaglandin sentezini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır. Prostaglandinler ağrı duyusunu taşıyan sinir uçlarını nosiseptif maddelere karşı sensitize eder. Parasetamol ağrı eşiğini yükseltir, ağrı impulsu doğuşunu azaltır ve transmisyonunu inhibe eder.

Parasetamolun antipiretik etkisi santral sinir sisteminde PGE<sub>2</sub> oluşumunu inhibe etmesiyle olur. PGE<sub>2</sub> anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülasyon yapan nöronları etkileyerek ateşi yükseltir. Parasetamol PGE<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek bunu önler. Parasetamolun gastrointestinal ve kardiyovasküler sistemler üzerinde önemli farmakodinamik aktivitesi yoktur.

### 5.2 Farmakokinetik özellikleri

#### Emilim

Parasetamol ağız yoluyla alındığında çabuk ve hemen hemen tam olarak absorbe olur. Açlık durumunda mutlak biyoyararlılığı %62-%69 kadardır. Biyoyararlanımdaki bu düşüş nedeni



verilen bir oral dozun yaklaşık %20 sinin ilk geçiş metabolizmasına uğramasıdır. Doruk plazma konsantrasyonlarına 0,5- 2 saatte ulaşır. 650 mg'a kadar oral dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonları 5-20 µg / ml' dir.

(33.1-132.4 mMol / L). Maksimum etkisi 1-3 saatte görülür ve 3-4 saat sürer. Parasetamol yüksek miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra alınırsa absorpsiyonu yavaşlar, ancak absorbe olan miktar değişmez. Vejetaryenlerde parasetamol absorpsiyonu azalır ve yavaşlar.

### Dağılım

Parasetamol vücut doku ve sıvılarına üniform biçimde dağılır. Anne sütüne geçer. Sütteki konsantrasyonları annenin 650 mg'lık tek bir doz almasından 1-2 saat sonra 10-15 µg / ml (66.2-99.3 mMol / L) dir. Ortalama süt/plazma konsantrasyonları oranı 1.24 tür. Sütteki yarı ömrü 1.33-3.5 saattir. Parasetamol süt proteinlerine % 85 oranında bağlanır. Parasetamolün plazma proteinlerine bağlanma oranı değişiktir. Terapötik konsantrasyonlarda plazma proteinlerine %20-25 oranında ,yüksek ve toksik dozlardan sonra % 20-50 arasında bağlanır. Eritrositlere bağlanma oranı %10-20' dir. Parasetamolün sanal dağılım hacmi 0.69-1.36 L/kg (ortalama 0.9 L/kg) dır.

### Biyotransformasyon

Verilen bir dozun %90-95'i önce karaciğerde değişime uğradıktan sonra 24 saat içinde idrarla atılır. Değişmemiş parasetamol idrarla çok az miktarda çıkar. Hepatik biyotransformasyonlar glukuronik asit (%60), sülfat (%35) ve sisteinle (%3) konjugasyon şeklindedir. Az miktarda hidrosilasyon ve asetilasyon ürünü metabolitler de bulunmuştur. Parasetamolün az bir miktarı karaciğer mikrozomlarındaki sitokrom P450 karma fonksiyonlu oksidaz enzimleri (başlıca CYP2E1, daha az ölçüde CYP1A2 ve CYP3A4) tarafından N-hidroksilasyonla N-asetil-para benzokininimin'e (NAPQI) dönüşür. Bu metabolit çok reaktif olup normalde glutatyon sentaz enzimi aracılığı ile glutatyonla birleşir ve bu kompleks sistein ve merkaptürik asit konjugatları şeklinde idrarla atılır. Ancak parasetamol yüksek miktarda alınırsa bu mekanizma satüre olur ve metabolit karaciğer proteinlerinin sülfidril grupları ile reaksiyona girerek hepatik nekroza neden olur.

Prematürelerde, yeni doğmuşlarda, 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur. Erişkinlerde ve adolesanlarda glukuronidasyon ön plana geçer.

### Eliminasyon

Parasetamolün yarı ömrü 1-4 saattir (ortalama 2,7 saat). Böbrek yetmezliğinde değişmez. Akut doz aşımında, karaciğer hastalığında, yeni doğmuşta, yaşlılarda uzayabilir, çocuklarda ise daha kısadır. Vücuttan atılımı metabolitler şeklinde ve böbrek yoluylaadır. Verilen dozun sadece %3'ü değişmemiş molekül olarak idrarla atılır. Parasetamolün renal klerensi 5 ml/dak'dır. Parasetamol diyaliz edilebilir. Hemodiyalizle 120 ml / dak, hemoperfüzyonla 200 ml / dak, peritoneal diyalizle <10 ml / dak kan parasetamolden temizlenebilir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik popülasyon:

Parasetamolün eliminasyon yarı ömrü çocuklarda daha kısadır, yeni doğmuşlarda ise daha uzundur.

Prematürelerde, yeni doğmuşlarda ve 10-12 yaşına kadar olan çocuklarda sülfat konjugasyonu başlıca metabolik yoldur.

3-9 yaşları arasındaki çocuklarda idrarda oksidatif metabolizma ürünlerine (NAPQI ) rastlanmaz.

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda parasetamolün absorpsiyonu ve dağılım hacmi değişmez; yarı ömrü ve klerensi azalabilir. Ancak bu değişmeler doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde değildir.

### Böbrek hastalıkları:

Böbrek yetmezliğinde parasetamol absorpsiyonu normaldir, terminal yarı ömrü ise uzar. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda parasetamolün glukuronid ve sulfat konjugatlarının plazma konsantrasyonları artar ve plazma yarı ömürleri uzar (glukuronid 30.6 saat, sulfat 21.8 saat, normalde 3 saat). Diyaliz hastalarında bu metabolitlerin konsantrasyonları daha da yüksektir. Sistein ve merkaptürik konjugatlarının konsantrasyonları ise son derece düşüktür. Parasetamol metabolitlerinin idrardaki oranları orta derecede renal yetmezliği olanlarla sağlıklı kimselerde aynıdır.

### Karaciğer hastalıkları:

Karaciğer hastalıklarında parasetamolün yarı ömrü sağlıklı bireylerdekine göre daha uzundur. Alkole bağlı olmayan kronik selim karaciğer hastalığında parasetamol biyoyararlanımı değişmez. Ayrıca terapötik dozlarda verilen parasetamol hastalığın klinik belirtilerini ve laboratuvar parametrelerini ağırlaştırmaz. Parasetamol aktif karaciğer hastalığında, karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkolizmde kontrendikedir.

## **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Deney hayvanlarında yapılan kronik toksisite araştırmalarında parasetamol'ün testiküler atrofiye neden olduğu ve spermatogenezi inhibe ettiği bildirilmiştir. İnsanlarda gebelik üzerindeki etkisinin incelenmesi için kontrollü araştırma yapılmamıştır.

Kronik olarak her gün alınan parasetamolün böbrek fonksiyonlarını bozduğu ve “analjezik nefropati”ye yol açtığı bildirilmiştir. Parasetamol mutar terapötik dozlar aşıldığında hepatotoksik etki gösterir. Bu etkiyi gösteren ve karaciğerde oluşan bir ara metabolit (N-asetil-benzokinonimin) normalde glutatyon'daki sülfidril grupları tarafından nötralize edilir. Yüksek dozlarda bu sistemin satüre olması sonucu karaciğer proteinlerindeki sülfidril grupları reaksiyona girmeye başlar ve karaciğer nekrozu meydana gelir.

Farelerde akut toksisite testlerinde bulunan LD 50 değeri 610 mg/kg'dır. Kedilerde günde 25 mg/kg ve daha sonra 50 mg/kg dozunda 22 hafta süre ile verildiğinde ağır karaciğer nekrozuna neden olmuştur. Sıçanlar ilacın toksik etkisine daha az duyarlıdır. Bu tür için bildirilen LD 50 1000 mg/kg olup bu dozlarda dahi karaciğer nekrozu görülmez. Ayrıca aynı türler için de değişik LD 50 değerleri bildirilmiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Metil parahidroksibenzoat ,  
Sodyum Sakarin ,  
Şeker ,  
Karmelloz sodyum,  
Avicel RC 581 ,  
Gliserin ,  
Amonyum glikirrizat,  
Karbomer 940 ,  
Polysorbate 80 ,  
Portakal Esansı ,  
Sunset Yellow E 110,  
Distile Su .

## **6.2. Geçimsizlikler**

Etkin madde ve yardımcı maddeler arasında yapılan çalışmalar sonunda ve literatürde herhangi bir geçimsizlik tespit edilmemiştir.

## **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

## **6.4.Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

## **6.5.Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Ambalajı, karton kutuda ve 150 ml'lik plastik kapaklı cam şişede. 5 ml'lik ¼ ve ½, işaretili kaşık ölçekle beraber.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmayan ürün veya atık maddeler “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

ATABAY KİMYA SAN. ve TİC. A.ř.

Acıbadem, Köftüncü Sok. No. 1

34718 Kadıköy / İSTANBUL

Tel : 0216 339 69 03

Fax :0216 340 13 77

## **8. RUHSAT NUMARASI :**

215/82

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi:21.05.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ : –**